

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bretaris Genuair 322 micrograme pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză eliberată (doza care se eliberează prin piesa bucală) conține bromură de aclidiniu 375 µg (echivalent cu aclidiniu 322 µg). Aceasta corespunde unei doze măsurate de bromură de aclidiniu 400 µg, echivalent cu aclidiniu 343 µg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză eliberată conține lactoză aproximativ 12 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă, într-un inhalator alb prevăzut cu un indicator de doze integrat și un buton verde pentru dozaj.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bretaris Genuair este utilizat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este o inhalare care conține aclidiniu 322 micrograme, de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Totuși, dacă este aproape momentul pentru administrarea următoarei doze, doza omisă trebuie sărită.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Pentru indicația de BPOC, Bretaris Genuair nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Mod de administrare

Pentru utilizare prin inhalare.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la administrarea corectă a medicamentului deoarece Genuair ar putea funcționa diferit de alte inhalatoare posibil utilizate anterior de pacienți. Este important ca pacienții să fie instruiți să citească instrucțiunile pentru utilizare din prospect, care este ambalat împreună cu inhalatorul.

Pentru instrucțiunile de utilizare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la bromură de aclidiniu sau la excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu bronhospasm paradoxal:

Utilizarea Bretaris Genuair poate cauza bronhospasm paradoxal. Dacă se întâmplă acest lucru, tratamentul cu Bretaris Genuair trebuie întrerupt și trebuie luate în considerare alte tratamente.

Agravare a bolii:

Bromura de aclidiniu este un bronhodilatator utilizat în cadrul tratamentului de întreținere și nu trebuie utilizat pentru ameliorarea episoadelor acute de bronhospasm, ca tratament de urgență. În eventualitatea unei modificări a intensității BPOC pe parcursul tratamentului cu bromură de aclidiniu, modificare care determină pacientul să considere necesară utilizarea unei medicații de urgență, trebuie efectuată o reevaluare a pacientului și a schemei de tratament a acestuia.

Efecte cardiovasculare:

Au fost observate aritmii cardiace, inclusiv fibrilație atrială și tahicardie atrială paroxistică, după administrarea Bretaris Genuair (vezi pct. 4.8). Prin urmare, Bretaris Genuair trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu aritmii cardiace, antecedente de aritmii cardiace sau cu factori de risc pentru aritmii cardiace.

Experiența la pacienții cu comorbidități cardiovasculare în studiile clinice este limitată (vezi pct. 5.1). Aceste afecțiuni pot fi influențate de mecanismul de acțiune anticolinergic.

Activitate anticolinergică:

Xerostomia, observată în timpul tratamentului cu efect anticolinergic, poate fi asociată cu apariția cariilor dentare.

În concordanță cu acțiunea anticolinergică, bromura de aclidiniu trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu hiperplazie de prostată simptomatică sau cu obstrucție a vezicii urinare sau la pacienții cu glaucom cu unghi îngust (cu toate că este foarte puțin probabil contactul direct al medicamentului cu ochii).

Excipienți:

Medicamentul conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile bromurii de aclidiniu cu alte substanțe cu efect anticolinergic și, de aceea, administrarea lor concomitentă nu este recomandată.

Cu toate că nu s-au efectuat studii oficiale *in vivo* privind interacțiunile, bromura de aclidiniu sub formă de pulbere de inhalat a fost utilizată concomitent cu alte medicamente indicate pentru BPOC, inclusiv bronhodilatatoare simpatomimetice, metilxantine și steroizi cu administrare orală și inhalatorie, fără evidențe clinice de interacțiuni medicamentoase.

Studiile *in vitro* au demonstrat că nu se preconizează ca bromura de aclidiniu sau metaboliții săi, în cazul administrării în doze terapeutice, să determine interacțiuni cu substanțele active care sunt substraturi ale glicoproteinei P (P-gp) sau cu substanțele active metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromului P450 (CYP450) și esterazelor (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea bromurii de aclidiniu la femeile gravide.

Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate fetală doar la valori de doze mult mai mari decât cele care determină la om expunerea maximă la bromură de aclidiniu (vezi pct. 5.3). Bromura de aclidiniu poate fi utilizată în timpul sarcinii doar dacă beneficiile anticipate sunt mai mari decât riscurile potențiale.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă metaboliții bromurii de aclidiniu se excretă în laptele uman. Studiile efectuate la animale au evidențiat excreția de cantități mici de metaboliți ai bromurii de aclidiniu în lapte. Nu poate fi exclus un risc la nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/renunța la tratamentul cu Bretaris Genuair, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile efectuate la șobolani au evidențiat reduceri ușoare ale fertilității, doar la valori de doze mult mai mari decât cele care determină la om expunerea maximă la bromură de aclidiniu (vezi pct. 5.3). Este puțin probabil ca bromura de aclidiniu, administrată în doza recomandată, să influențeze fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bromura de aclidiniu poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Apariția cefaleei, amețelii sau vederii încețoșate după administrarea bromurii de aclidiniu (vezi pct. 4.8) poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate ca urmare a utilizării Bretaris Genuair sunt cefaleea (6,6%) și rinofaringita (5,5%).

Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Frecvența atribuită reacțiilor adverse enumerate mai jos se bazează pe ratele brute de incidență a reacțiilor adverse (adică reacții atribuite medicamentului Bretaris Genuair), observate în cazul administrării dozei de Bretaris Genuair 322 μg (la 636 pacienți), în analizele globale ale unor studii clinice randomizate, controlate cu placebo, unul cu durata de 6 luni și două cu durata de 3 luni sau în rezultatele studiilor ulterioare punerii pe piață.

Un studiu controlat cu placebo efectuat la 1791 de pacienți cu BPOC moderată până la severă tratați cu Bretaris Genuair până la 36 de luni nu a identificat alte reacții adverse.

Frecvența reacțiilor adverse este definită cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvențe
--	-----------------	-----------

Infecții și infestări	Sinuzită	Frecvente
	Rinofaringită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare
	Angiodem	Cu frecvență necunoscută
	Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Aritmii cardiace, inclusiv fibrilație atrială și tahicardie paroxistică	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Disfonie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Stomatită	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară	Mai puțin frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele mari de bromură de aclidiniu pot provoca semne și simptome anticolinergice.

Totuși, unor subiecți sănătoși li s-au administrat prin inhalare doze unice de bromură de aclidiniu 6000 µg, neînregistrându-se reacții adverse anticolinergice sistemice. În plus, la subiecții sănătoși, nu s-au observat reacții adverse relevante din punct de vedere clinic după administrarea timp de 7 zile, a unor doze de bromură de aclidiniu de până la 800 µg, de două ori pe zi.

Este puțin probabilă intoxicația acută prin ingerarea accidentală de bromură de aclidiniu, datorită biodisponibilității sale orale scăzute și a mecanismului de eliberare a dozei al inhalatorului Genuair, acționat prin respirație.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, anticolinergice, codul ATC: R03BB05.

Mecanism de acțiune

Bromura de aclidiniu este un antagonist al receptorului muscarinic, selectiv, competitiv (cunoscut, de asemenea, ca anticolinergic), cu o remanență prelungită la nivelul receptorilor M_3 , comparativ cu receptorii M_2 . Receptorii M_3 mediază contracția musculaturii netede a căilor respiratorii. Bromura de aclidiniu inhalată acționează local la nivelul plămânilor, antagonizând receptorii M_3 ai musculaturii netede a căilor respiratorii și având ca rezultat inducerea bronhodilatației. Studiile non-clinice efectuate *in vitro* și *in vivo* au evidențiat efectul bromurii de aclidiniu de inhibare rapidă a bronhoconstricției induse de acetilcolină, inhibarea fiind dependentă de doză și de lungă durată. Bromura de aclidiniu se desface rapid în plasmă, prin urmare incidența reacțiilor adverse anticolinergice sistemice este redusă.

Efecte farmacodinamice

Studiile de eficacitate clinică au evidențiat că administrarea Bretaris Genuair a determinat ameliorări semnificative ale funcției pulmonare (măsurată prin volum expirator forțat într-o secundă) [VEF_1]), care a durat timp de 12 ore, după utilizarea dimineța și seara, rezultatele fiind evidente în decurs de 30 minute după administrarea primei doze (creșteri de 124-133 ml, comparativ cu valoarea inițială). Bronhodilatarea maximă a fost atinsă în interval de 1-3 ore după administrarea dozei, cu îmbunătățiri ale valorii maxime medii ale VEF_1 de 227-268 ml în momentul atingerii stării de echilibru, comparativ cu valoarea inițială.

Electrofiziologie cardiacă

Nu s-a observat nicio modificare a intervalului QT (valoare corectată, folosind fie metoda Fridericia, fie metoda Bazett sau valoare corectată individual) atunci când bromura de aclidiniu (200 μ g sau 800 μ g) s-a administrat o dată pe zi, timp de 3 zile, unor subiecți sănătoși, în cadrul unui studiu cu privire la intervalul QT.

În plus, după 3 luni de tratament, la 336 pacienți (dintre care 164 au utilizat doza de 322 μ g Bretaris Genuair, de două ori pe zi) nu s-a observat nicio modificare semnificativă din punct de vedere clinic indusă de Bretaris Genuair asupra ritmului cardiac, monitorizat prin metoda Holter, timp de 24 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică în Faza III desfășurat cu Bretaris Genuair a inclus 269 pacienți tratați cu doza de Bretaris Genuair 322 μ g administrată de două ori pe zi în cadrul unui studiu randomizat, placebo controlat, cu durata de 6 luni și 190 pacienți tratați cu doza de Bretaris Genuair 322 μ g administrată de două ori pe zi, în cadrul unui studiu randomizat, placebo controlat, cu durata de 3 luni. Eficacitatea a fost evaluată prin măsurări ale funcției pulmonare și prin evaluarea răspunsurilor simptomatice cum sunt dispneea, statusul clinic specific bolii, utilizarea medicamentelor de urgență și apariția exacerbărilor. În cadrul studiilor de siguranță pe termen lung, Bretaris Genuair a fost asociat cu eficacitate bronhodilatatorie, atunci când a fost administrat pe o perioadă de tratament de 1 an.

Bronhodilatare

În studiul cu durata de 6 luni, pacienții care au utilizat Bretaris Genuair 322 μ g de două ori pe zi au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic a funcției pulmonare (măsurată prin VEF_1). Efectele bronhodilatatoare maxime au fost evidente din ziua unu și s-au menținut pe toată durata tratamentului, de 6 luni. Ca urmare a tratamentului cu durata de 6 luni, ameliorarea medie, exprimată prin valoarea VEF_1 , măsurat anterior administrării dozei matinale, a fost de 128 ml ($\bar{I}$ 95% =85-170; $p<0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultate similare s-au observat și în studiul cu durata de 3 luni efectuat cu Bretaris Genuair.

Statusul clinic specific bolii și beneficiile simptomatice

Bretaris Genuair a demonstrat ameliorări semnificative din punct de vedere clinic asupra dispneei (evaluate cu ajutorul indexului de tranziție a dispneei [TDI]) și statusului clinic specific bolii (evaluat cu ajutorul Chestionarului Respirator St. George [SGRQ]). Tabelul de mai jos indică ameliorarea simptomelor obținută ca urmare a tratamentului cu Bretaris Genuair cu durata de 6 luni.

Variabilă	Tratament		Ameliorare comparativ cu placebo	Valoarea - p
	Bretaris Genuair	Placebo		
TDI				
Procentul de pacienți care au înregistrat o diferență importantă clinic minimă MCID ^a	56,9	45,5	ameliorare de 1,68 ^c în probabilitate	0,004
Modificare medie comparativ cu valoarea inițială	1,9	0,9	1,0 unitate	<0,001
SGRQ				
Procentul de pacienți care au înregistrat o diferență importantă clinic minimă (MCID) ^b	57,3	41,0	ameliorare de 1,87 ^c în probabilitate	<0,001
Modificare medie comparativ cu valoarea inițială	-7,4	-2,8	- 4,6 unități	<0,0001

a Diferență importantă clinic minimă (MCID) de cel puțin 1 unitate în ceea ce privește TDI.

b MCID de cel puțin - 4 unități în ceea ce privește SGRQ.

c Risc relativ, creștere a probabilității de a înregistra MCID, comparativ cu placebo.

Pacienții tratați cu Bretaris Genuair au necesitat mai puține tratamente de urgență decât cei cărora li s-a administrat placebo (o reducere de 0,95 inhalări pe zi, la 6 luni [p=0,005]). De asemenea, Bretaris Genuair ameliorează simptomele zilnice de BPOC (dispnee, tuse și producere de spută) și simptomele apărute pe timpul nopții sau dimineața devreme.

Analizele de eficacitate acumulate pentru studiile controlate cu placebo, cu durata de 6 și 3 luni, au evidențiat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a procentului exacerbărilor moderate până la severe (care necesită tratament cu antibiotice sau corticosteroizi sau care necesită spitalizare) în cazul tratamentului cu doza de aclidiniu 322 μg administrată de două ori pe zi, în comparație cu placebo (raportul per pacient per an: 0,31 comparativ 0,44; p=0,0149).

Studiu de siguranță și eficacitate pe termen lung până la 3 ani

Efectul bromurii de aclidiniu asupra apariției evenimentelor adverse cardiovasculare majore (major adverse cardiovascular events = MACE) a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, la 3630 de pacienți adulți cu vârste cuprinse între 40 și 91 de ani, cu BPOC moderată până la foarte severă, tratați timp de până la 36 de luni, dintre care 58,7% au fost de sex masculin, și 90,7% au fost de rasă caucaziană, cu un VEF₁ mediu post-bronhodilatator de 47,9% din valoarea prezisă și o valoare medie a CAT (Chestionar de evaluare a BPOC) de 20,7. Toți pacienții au avut antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară și/sau factori de risc cardiovascular importanți. 59,8% dintre pacienți au avut cel puțin o exacerbare a BPOC în ultimele 12 luni înainte de momentul includerii în studiu. Aproximativ 48% dintre pacienții înrolați au avut în antecedente cel puțin 1 eveniment cardiovascular documentat- boală cerebrovasculară (13,1%), boală coronariană (35,4%), boală vasculară periferică sau istoric de claudicație (13,6%).

Studiul a avut un protocol bazat pe apariția evenimentelor și a fost încheiat odată ce au fost obținute suficiente evenimente tip MACE pentru analiza primară de siguranță. În timpul studiului, pacienții au întrerupt tratamentul dacă au prezentat un eveniment tip MACE și au intrat în perioada de urmărire post-tratament. 70,7% dintre pacienți au finalizat studiul cu evaluarea medicului investigator. Perioada medie de tratament pentru grupul tratat cu Bretaris Genuair a fost de 1,1 ani, respectiv 1 an pentru grupul cu administrare de placebo. Perioada medie în studiu pentru grupul tratat cu Bretaris Genuair a fost de aproximativ 1,4 iar pentru grupul cu administrare de placebo a fost de 1,3 ani.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost momentul până la prima apariție a evenimentelor de tip MACE, definit ca oricare dintre următoarele evenimente adverse: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal (IM) sau accident vascular cerebral ischemic non-letal. Procentul pacienților cu cel puțin un MACE a fost de 3,85% în grupul de tratament cu aclidiniu, față de 4,23% la grupul cu administrare de placebo. Bretaris Genuair nu a crescut riscul de MACE la pacienții cu BPOC, comparativ cu placebo atunci când s-au adăugat la terapia curentă de fond risc relativ (RR) 0,89; 95% ÎI: 0,64, 1,23). Limita superioară a intervalului de încredere a exclus o marjă de risc predefinită de 1,8.

Rata de exacerbări moderate sau severe ale BPOC per pacient pe parcursul unui an în primul an de tratament a fost evaluată ca criteriu principal al eficacității în studiu. Pacienții tratați cu Bretaris Genuair au prezentat o reducere semnificativă statistic de 22% comparativ cu placebo risc relativ [RR] 0,78; ÎI 95% 0,68 la 0,89; $p < 0,001$). În plus, Bretaris Genuair a indicat o reducere semnificativă statistic de 35% a ratei spitalizărilor din cauza exacerbărilor BPOC în timpul primului an de tratament, comparativ cu placebo (RR 0,65; 95% ÎI 0,48 la 0,89; $p = 0,006$).

La grupul tratat cu Bretaris Genuair s-a constatat o întârziere în timp semnificativă statistic până la prima exacerbare moderată sau severă în timpul tratamentului comparativ cu grupul cu administrare de placebo. Pacienții din grupul tratat cu bromură de aclidiniu au avut o reducere relativă de 18% a riscului de exacerbare (RR 0,82; ÎI 95% [0,73, 0,92], $p < 0,001$).

Toleranța la activitatea fizică

În cadrul unui studiu clinic randomizat, placebo controlat, încrucișat, cu durata de 3 săptămâni, Bretaris Genuair a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a duratei de toleranță la activitatea fizică, comparativ cu placebo, de 58 secunde (ÎI 95% = 9-108; $p = 0,021$; valoare pre-tratament: 486 secunde). Conform statisticilor, Bretaris Genuair a redus semnificativ hiperinflația pulmonară în stare de repaus (capacitate funcțională reziduală [CFR]=0,197 l [ÎI 95% = 0,321, 0,072; $p = 0,002$]; volum rezidual [VR]=0,238 l [ÎI 95% = 0,396, 0,079; $p = 0,004$]), îmbunătățindu-se, de asemenea, capacitatea de inspirație (cu 0,078 l; ÎI 95% = 0,01, 0,145; $p = 0,025$) și reducându-se dispneea în timpul efortului fizic (scala Borg) (cu 0,63 unități Borg; ÎI 95% = 1,11, 0,14; $p = 0,012$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bretaris Genuair la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația de BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromura de aclidiniu este absorbită rapid la nivel pulmonar, atingând concentrațiile plasmatice maxime în interval de 5 minute de la inhalare la subiecții sănătoși, iar la pacienții cu BPOC, în mod normal, în primele 15 minute. Procentul din doză inhalată care ajunge în circulația sistemică sub formă de aclidiniu nemodificat este foarte mic, de sub 5%.

La pacienții cu BPOC, concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru obținute după inhalarea pulberii, în cazul administrării de doze unice de bromură de aclidiniu 400 µg, au fost de aproximativ 224 pg/ml. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse în interval de șapte zile, în cazul administrării a două doze pe zi.

Distributie

Depunerea completă la nivel pulmonar a bromurii de aclidiniu prin utilizarea inhalatorului Genuair a fost, în medie, de aproximativ 30% din doza măsurată.

Legarea bromurii de aclidiniu de proteinele plasmatice, determinată *in vitro*, corespunde cel mai probabil legării metabolizilor de proteinele plasmatice, datorată hidrolizei rapide a bromurii de aclidiniu la nivel plasmatic; legarea de proteinele plasmatice a fost de 87% pentru metabolitul - acid

carboxilic și de 15% pentru metabolitul - alcool. Principala proteină din plasmă de care se leagă bromura de aclidiniu este albumina.

Metabolizare

Bromura de aclidiniu este rapid și intens hidrolizată la derivații metabolit - alcool și metabolit - acid carboxilic, inactivi din punct de vedere farmacologic. Hidroliza se realizează atât chimic (non-enzimatic) cât și enzimatic prin intermediul esterazelor, butirilcolinesteraza fiind principala esterază implicată în hidroliză la om. După administrarea inhalatorie, concentrațiile plasmatice ale metabolitului - acid carboxilic sunt de aproximativ 100 de ori mai mari decât cele ale metabolitului - alcool și ale substanței active nemodificate.

Metabolizarea minimă absolută a bromurii de aclidiniu inhalate (<5%) este determinată de faptul că bromura de aclidiniu depozitată la nivel pulmonar sau înghițită este hidrolizată sistemic sau pre-sistemic în proporție mare.

Metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP450 are un rol minor în clearance-ul metabolic total al bromurii de aclidiniu.

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că în cazul administrării de doze terapeutice, bromura de aclidiniu sau metaboliții acesteia nu au niciun rol inhibitor sau inductor asupra enzimelor citocromului P450 (CYP450) și nu inhibă esterazele (carboxilesterază, acetilcolinesterază și butirilcolinesterază). Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că bromura de aclidiniu sau metaboliții acesteia nu reprezintă substraturi sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică și timpul de înjumătățire efectiv prin eliminarea bromurii de aclidiniu este de aproximativ 14 ore și respectiv 10 ore, după administrarea inhalatorie a dozelor de 400 μg de două ori pe zi la pacienții cu BPOC.

După administrarea intravenoasă a dozei de bromură de aclidiniu 400 μg marcată radioactiv la subiecții sănătoși, aproximativ 1% din doză a fost excretată sub formă de bromură de aclidiniu nemodificată în urină. Până la 65% din doză a fost eliminată sub formă de metaboliți în urină și până la 33% din doză a fost eliminată sub formă de metaboliți în materiile fecale.

După administrarea inhalatorie a dozelor de bromură de aclidiniu 200 μg și 400 μg la subiecți sănătoși sau pacienți cu BPOC, excreția urinară a aclidiniului nemodificat a fost foarte mică, de aproximativ 0,1% din doza administrată, indicând faptul că clearance-ul renal are un rol minim în clearance-ul total al aclidiniu-ului din plasmă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Bromura de aclidiniu a demonstrat liniaritate cinetică și un comportament farmacocinetic care nu depinde de timp, în cazul administrării de doze cuprinse în intervalul dozelor terapeutice.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Proprietățile farmacocinetice ale bromurii de aclidiniu la pacienții cu BPOC moderată până la severă par a fi similare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 59 ani și la pacienții cu vârsta ≥70 ani. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici cu BPOC.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Având în vedere că bromura de aclidiniu este metabolizată în principal prin clivaj chimic și enzimatic în plasmă, este foarte puțin probabil ca disfuncția hepatică să modifice expunerea sistemică la bromura de aclidiniu. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu BPOC și insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe farmacocinetice semnificative între subiecții cu funcție renală normală și subiecții cu insuficiență renală. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei și monitorizarea suplimentară la pacienții cu BPOC și insuficiență renală.

Rasă

După administrarea inhalatorie repetată, s-a observat că expunerea sistemică la bromura de aclidiniu s-a observat că este similară la pacienții de origine japoneză și caucaziană.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Din cauza faptului că bromura de aclidiniu acționează la nivel local în plămâni și este rapid dizolvată în plasmă, nu există relații directe între proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În studii non-clinice privind parametrii cardiovasculari (puls mărit la câini), au fost observate toxicitate asupra funcției de reproducere (fetotoxicitate) și reacții care au influențat fertilitatea (scăderi ușoare ale ratei de concepție, ale numărului de corpuri luteale și pierderi pre- și post-implantare) numai la expuneri considerate suficient de mari, față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Toxicitatea scăzută observată în cadrul unor studii non-clinice de toxicitate este determinată parțial de metabolizarea rapidă a bromurii de aclidiniu la nivel plasmatic și de lipsa activității farmacologice semnificative a metaboliților principali. În aceste studii, marjele de siguranță corespunzătoare unei expuneri sistemice la om obținute cu o doză de 400 µg administrată de două ori pe zi, comparativ cu valoarea la care nu se observă nicio reacție adversă, au fost de 7 până la de 73 de ori mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se utiliza în decurs de 90 zile de la deschiderea pungii.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra inhalatorul în pungă până la începerea administrării.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul este un dispozitiv cu mai multe componente fabricate din policarbonat, acrilonitril-butadien-stiren, polioximetilenă, poliestere-butilenă-tereftalat, polipropilenă, polistiren și oțel inoxidabil. Inhalatorul este de culoare albă, prevăzut cu un indicator de doze încorporat și un buton verde de dozare. Piesa bucală este acoperită cu un capac protector detașabil de culoare verde. Inhalatorul este furnizat într-o pungă din plastic într-o cutie din carton.

Cutie conținând 1 inhalator a 30 doze.

Cutie conținând 1 inhalator a 60 doze.

Cutie conținând 3 inhalatoare, fiecare a câte 60 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare

Pregătirea

Citiți aceste instrucțiuni înainte de a începe utilizarea medicamentului.

Familiarizați-vă cu componentele dispozitivului inhalator Genuair.

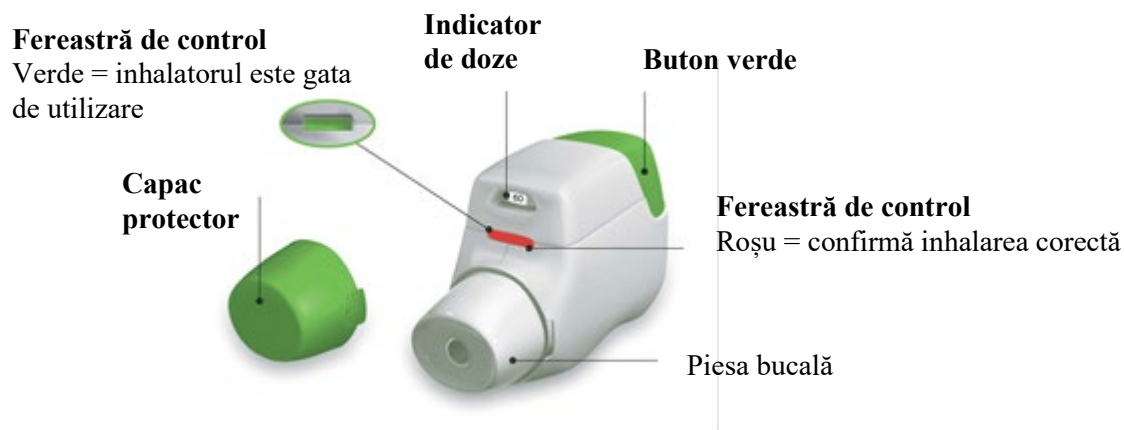


Figura A

Înainte de utilizare:

- Înainte de prima utilizare, se rupe punga sigilată și se scoate inhalatorul. Se aruncă punga și desicantul.
- Nu se apasă butonul verde până când nu este momentul administrării dozei.
- Se scoate capacul apăsând ușor pe săgețile marcate pe fiecare parte (Figura B).

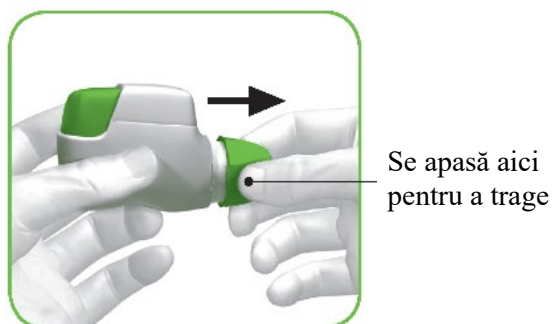


Figura B

PASUL 1: Pregătirea dozei

1.1 Se verifică orificiul piesei bucale și se asigură că nu este blocat de nimic (Figura C).

1.2 Se verifică fereastra de control (trebuie să arate roșu, Figura C).

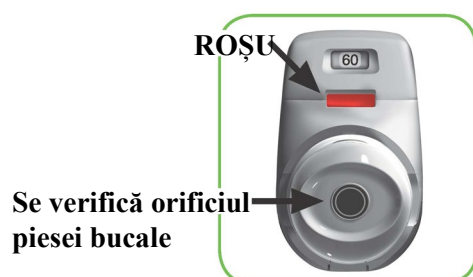


Figura C

1.3 Se ține inhalatorul orizontal, cu piesa bucală în fața dumneavoastră și butonul verde în sus (Figura D).



Figura D

1.4 Se apasă complet butonul verde în jos pentru a încărca doza (Figura E).

Atunci când se apasă complet butonul, fereastra de control își schimbă culoarea de la roșu la verde.

Se asigură că butonul verde este în sus. **Nu se înclină.**

1.5 Se eliberează butonul verde (Figura F).

Se asigură că se eliberează butonul, astfel încât inhalatorul să poată funcționa corect.



Figura E



Figura F

Se întrerupe și se verifică:

1.6 Se asigură că fereastra de control are acum culoarea verde (Figura G).

Medicamentul este gata de inhalat.

Se trece la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’.



Figura G

Ce este de făcut dacă fereastra de control arată în continuare culoarea roșie după ce a apăsat butonul (Figura H)



Figura H

Doza nu este pregătită. Se merge înapoi la ‘PASUL 1: pregătirea dozei’ și se repetă pașii de la 1.1 la 1.6

PASUL 2: Inhalarea medicamentului

Se citesc în întregime instrucțiunile de la pașii 2.1 la 2.7 înainte de utilizare. Nu se înclină

2.1 Se ține inhalatorul la distanță de gură și se efectuează un **expir profund**. Niciodată să nu se expire în inhalator (Figura I).

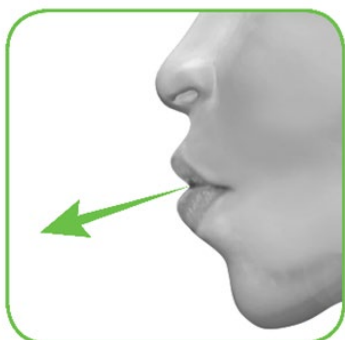


Figura I

2.2 Se ține capul drept și se plasează piesa bucală în gură și se strâng bine buzele în jurul piesei bucale (Figura J).

În timpul inhalării, nu se menține apăsat butonul verde.



Figura J

2.3 Se inhalează **puternic și adânc** prin piesa bucală. Se menține inspirul cât mai mult posibil.

Un sunet “clic” va anunța că se inhalează corect. Se continuă inspirul cât se poate de mult după ce se aude sunetul “clic”. Unii pacienți ar putea să nu audă “clic”. Se utilizează fereastra de control pentru a se asigura că s-a inhalat corect.

2.4 Se scoate inhalatorul din gură.

2.5 Se ține respirația cât se poate de mult.

2.6 Se expiră lent.

Unii pacienți pot avea o senzație de granule în gură sau pot simți un gust ușor dulce sau puțin amar. Nu se utilizează o doză suplimentară dacă nu se simte niciun gust la inhalare.

Se întrerupe și se verifică:

2.7 Se asigură că fereastra de control are acum culoarea roșie (Figura K). Aceasta înseamnă că s-a inhalat corect medicamentul.



Figura K

Ce este de făcut dacă fereastra de control arată în continuare culoarea verde după ce s-a inhalat (Figura L).



Figura L

Aceasta înseamnă că nu s-a inhalat corect medicamentul. **Se merge înapoi la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’ și se repetă pașii de la 2.1 la 2.7.**

Dacă fereastra de control tot nu arată culoarea roșie, probabil că s-a uitat eliberarea butonului verde înainte de inhalare sau nu s-a inhalat corect. În acest caz, se încercă din nou. Se asigură că s-a eliberat butonul verde, și s-a expirat profund. Apoi se înhează puternic și adânc prin piesa bucală.

Să se adreseze medicului dacă nu s-a reușit să se inhaleze corect după mai multe încercări.

După fiecare utilizare, se pune la loc capacul protector apăsându-l pe piesa bucală (Figura M), pentru a preveni contaminarea inhalatorului cu praf și alte materiale. Trebuie să aruncat inhalatorul dacă se pierde capacul protector.

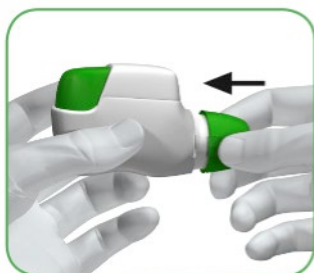


Figura M

Informații suplimentare

Ce este de făcut dacă s-a pregătit o doză în mod accidental?

Se păstrează inhalatorul cu capacul protector până la momentul la care trebuie inhalat medicamentul, apoi se scoate capacul și se începe cu Pasul 1.6.

Cum funcționează indicatorul de doze?

- Indicatorul de doze arată numărul total de doze rămase în inhalator (Figura N).
- La prima utilizare, fiecare inhalator conține cel puțin 60 de doze sau cel puțin 30 de doze, în funcție de ambalaj.

De fiecare dată când se încarcă o doză prin apăsarea butonului verde, indicatorul de doze se mișcă lent către următorul număr (50, 40, 30, 20, 10 sau 0).

Când este necesar să se procure un inhalator nou?

Trebuie să se procure un inhalator nou:

- Dacă inhalatorul pare a fi deteriorat sau dacă s-a pierdut capacul, sau
- Dacă o **bandă cu dungi roșii** apare în indicatorul de doze, ceea ce înseamnă că se apropie momentul ultimei doze (Figura N), sau
- Dacă inhalatorul este gol (Figura O).

Indicatorul de doze se mișcă lent de la 60 la 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.

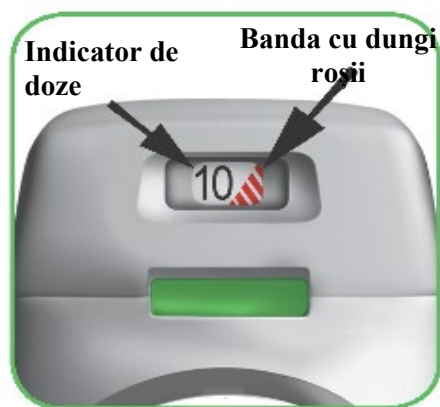


Figura N

Cum se știe că inhalatorul este gol?

Când s-a ajuns la ultima doză, butonul verde nu va mai reveni la poziția maximă în sus, ci se va bloca la mijloc (Figura O). Chiar dacă butonul verde este blocat, se poate utiliza ultima doză. După aceea, inhalatorul nu va mai putea fi folosit și va trebui utilizat un nou inhalator.



Figura O

Cum trebuie curățat inhalatorul?

Nu se utilizează NICIODATĂ apă pentru a curăța inhalatorul, deoarece poate afecta medicamentul.

Dacă se dorește curățarea inhalatorului, se șterge piesa bucală la exterior cu un șervețel uscat sau cu un prosop de hârtie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/781/001
EU/1/12/781/002
EU/1/12/781/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iulie 2012
Data ultimei reînnoiri: 20 aprilie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
08740 Sant Andreu de la Barca
Barcelona
Spania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalajul secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bretaris Genuair 322 micrograme pulbere de inhalat
aclidiniu (bromură de aclidiniu)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză conține bromură de aclidiniu 375 micrograme, echivalent cu aclidiniu 322 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 inhalator a 30 doze

1 inhalator a 60 doze

3 inhalatoare, fiecare conținând 60 doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 90 de zile de la deschiderea pungii.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați inhalatorul Genuair în pungă până la începerea administrării.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Țările de Jos

Covis (siglă Covis)

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/781/001 30 doze
EU/1/12/781/002 60 doze
EU/1/12/781/003 3 inhalatoare a câte 60 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

bretaris genuair

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă inhalator

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Bretaris Genuair 322 µg pulbere de inhalat
aclidiniu (bromură de aclidiniu)
Administrare inhalatorie

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în decurs de 90 zile de la deschiderea pungii.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 doze
60 doze

6. ALTE INFORMAȚII

Covis (siglă Covis)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Bretaris Genuair 322 micrograme pulbere de inhalat Aclidiniu (bromură de aclidiniu)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bretaris Genuair și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bretaris Genuair
3. Cum să utilizați Bretaris Genuair
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bretaris Genuair
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Bretaris Genuair și pentru ce se utilizează

Ce este Bretaris Genuair

Substanța activă din Bretaris Genuair este bromura de aclidiniu, ce aparține unui grup de medicamente denumite bronhodilatatoare. Bronhodilatatoarele relaxează căile respiratorii și ajută la menținerea bronhiolilor deschise. Bretaris Genuair este conținut într-un inhalator, care folosește respirația dumneavoastră pentru a elibera medicamentul direct în plămâni. Acest lucru ajută pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) să respire mai ușor.

Pentru ce se utilizează Bretaris Genuair

Bretaris Genuair se utilizează pentru a menține deschise căile respiratorii și pentru a ameliora simptomele de BPOC, o afecțiune gravă, de lungă durată, caracterizată prin greutate la respirație. Utilizarea regulată a Bretaris Genuair vă poate ajuta atunci când aveți episoade repetate de scurtare a respirației, legate de boala dumneavoastră, ajutându-vă să reduceți la minim efectele bolii în viața de zi cu zi și a reduce numărul de exacerbări (agravarea simptomelor de BPOC pentru mai multe zile).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bretaris Genuair

Nu utilizați Bretaris Genuair

- dacă sunteți alergic la bromura de aclidiniu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Bretaris Genuair, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu inima.
- dacă vedeți halouri în jurul luminilor sau imaginilor colorate (glaucom).

- dacă aveți prostata mărită, probleme la urinare sau un blocaj al vezicii urinare.

Bretaris Genuair este indicat în tratamentul de întreținere și nu trebuie folosit pentru tratamentul unei crize bruște de greutate la respirație sau pentru tratamentul respirației șuierătoare. Dacă simptomele dumneavoastră de BPOC (greutate la respirație, respirație șuierătoare, tuse) nu se ameliorează sau se agravează, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Uscăciunea gurii care a fost observată la medicamente cum este și Bretaris Genuair și poate fi asociată, după utilizarea medicamentului pe termen lung, cu prezența cariilor dentare. Prin urmare, nu uitați să acordați o atenție deosebită igienei orale.

Întrerupeți utilizarea de Bretaris Genuair și cereți imediat ajutorul medicului:

- dacă prezentați o apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau greutate la respirație imediat după utilizarea acestui medicament. Acestea ar putea fi semne ale unei afecțiuni denumite bronhospasm.

Copii și adolescenți

Bretaris Genuair nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Bretaris Genuair împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă ați utilizat sau utilizați medicamente similare pentru probleme de respirație, de exemplu, medicamente care conțin tiotropiu, ipratropiu. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Utilizarea Bretaris Genuair împreună cu aceste medicamente nu este recomandată.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să folosiți Bretaris Genuair dacă sunteți gravidă sau alăptați, cu excepția cazului în care v-a fost recomandat de către medic.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Bretaris Genuair poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest medicament poate cauza durere de cap, amețală sau vedere încetșată. Dacă aveți oricare dintre aceste reacții, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje, până când nu vă dispare durerea de cap, nu vă trece senzația de amețală și vederea nu vă revine la normal.

Bretaris Genuair conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Bretaris Genuair

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o inhalare de două ori pe zi, dimineața și seara.

Efectele Bretaris Genuair durează 12 ore; prin urmare, vă recomandăm să încercați să folosiți inhalatorul Bretaris Genuair la aceeași oră, în fiecare dimineață și seară. Astfel organismul dumneavoastră va avea în permanență o cantitate suficientă de medicament care să vă ajute să respirați ușor în timpul zilei și nopții. De asemenea, acest lucru vă va ajuta să vă reamintiți să utilizați inhalatorul.

Doza recomandată poate fi administrată la vârstnici și la pacienții cu probleme ale rinichilor sau ale ficatului. Nu este necesară modificarea dozei.

BPOC este o afecțiune de lungă durată; prin urmare, vă recomandăm să utilizați zilnic Bretaris Genuair, de două ori pe zi, nu doar atunci când aveți probleme la respirație sau prezentați alte simptome ale BPOC.

Calea de administrare

Medicamentul este pentru administrare inhalatorie.

Pentru instrucțiunile de utilizare a inhalatorului Genuair, consultați „Instrucțiuni de Utilizare”. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum să utilizați Bretaris Genuair.

Puteți utiliza Bretaris Genuair oricând, înainte sau după ce ați consumat alimente sau băuturi.

Dacă utilizați mai mult Bretaris Genuair decât trebuie

Dacă considerați că este posibil să fi utilizat mai mult Bretaris Genuair decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să utilizați Bretaris Genuair

Dacă uitați să luați o doză de Bretaris Genuair, inhalați doza imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă este deja ora pentru următoarea doză, nu mai luați doza uitată.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Bretaris Genuair

Acest medicament este destinat utilizării pe termen lung. Dacă doriți să întrerupeți tratamentul, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră, deoarece este posibil ca simptomele dumneavoastră să se înrăutățească.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile alergice pot apărea rar (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane). Încetați utilizarea medicamentului și discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă vi se umflă fața, gâtul, buzele sau limba (în asociere sau nu cu dificultăți la respirație sau la înghițit), prezentați amețelă sau slăbiciune, aveți bătăi rapide ale inimii sau dacă vă apar la nivelul pielii umflături însoțite de mâncărime intensă (urticarie), deoarece aceste simptome pot fi simptome ale unei reacții alergice.

Următoarele reacții adverse pot apărea în timpul utilizării Bretaris Genuair:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Durere de cap
- Inflamare a sinusurilor (sinuzită)
- Răceală (rinofaringită)
- Tuse
- Diaree
- Greață

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Amețelă
- Uscăciune a gurii

- Inflamație la nivelul gurii (stomatită)
- Răgușeală (disfonie)
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- Perceperea bătăilor inimii (palpitații)
- Bătăi anormale sau neregulate ale inimii (aritmii cardiace)
- Dificultate la urinare (retenție urinară)
- Vedere încețoșată
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărime la nivelul pielii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bretaris Genuair

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta inhalatorului și cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra inhalatorul protejat în punga sigilată până la începerea administrării.

A se utiliza în decurs de 90 de zile de la deschiderea pungii.

Nu utilizați Bretaris Genuair dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de folosire.

După ce ați luat ultima doză, inhalatorul trebuie aruncat. Nu aruncați niciun medicament pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bretaris Genuair

- Substanța activă este bromura de aclidiniu. Fiecare doză conține bromură de aclidiniu 375 micrograme, echivalent cu aclidiniu 322 micrograme.
- Cealaltă componentă este lactoza monohidrat (vezi pct.2. “Bretaris Genuair conține lactoză”)
- .

Cum arată Bretaris Genuair și conținutul ambalajului

Bretaris Genuair este o pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Inhalatorul Genuair este de culoare albă și este prevăzut cu un indicator de doze și un buton verde de dozaj. Piesa bucală este acoperită cu un capac protector detașabil, de culoare verde. Inhalatorul este furnizat într-o pungă din plastic.

Mărimi de ambalaj:

Cutie conținând 1 inhalator a 30 doze.

Cutie conținând 1 inhalator a 60 doze.

Cutie conținând 3 inhalatoare, fiecare conținând 60 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Covis Pharma Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 2
1082MA Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80013067

Lietuva

UAB “BERLIN CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 454 09 50

Luxembourg/Luxemburg

Covis Pharma Europe B.V.
Tél/Tel: 80024119

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80711260

Malta

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 80065149

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08000270008

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: +49 (0) 3031196978

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Covis Pharma Europe B.V.
Tlf: 80031492

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Covis Pharma Europe B.V.
Tel.: 0800919353

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 1800937485

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Covis Pharma Europe B.V.
Sími: 8007279

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5165551

Suomi/Finland

Covis Pharma Europe B.V.
Puh/Tel: 0800413687

Κύπρος

Covis Pharma Europe B.V.
Τηλ: 80091079

Sverige

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 0200898678

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

Covis Pharma Europe B.V.
Tel: 08004334029

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni de utilizare

Această secțiune conține informații despre modul de utilizare a inhalatorului dumneavoastră Genuair. Este important să citiți aceste informații, deoarece Genuair ar putea să funcționeze diferit de alte inhalatoare pe care le-ați utilizat. Dacă aveți întrebări privind utilizarea inhalatorului dumneavoastră, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Instrucțiunile de utilizare sunt împărțite în următoarele secțiuni:

- Pregătirea
- Pasul 1: pregătirea dozei
- Pasul 2: inhalarea medicamentului
- Informații suplimentare

Pregătirea

Citiți aceste instrucțiuni înainte de a începe să utilizați medicamentul.

Familiarizați-vă cu componentele dispozitivului inhalator Genuair.

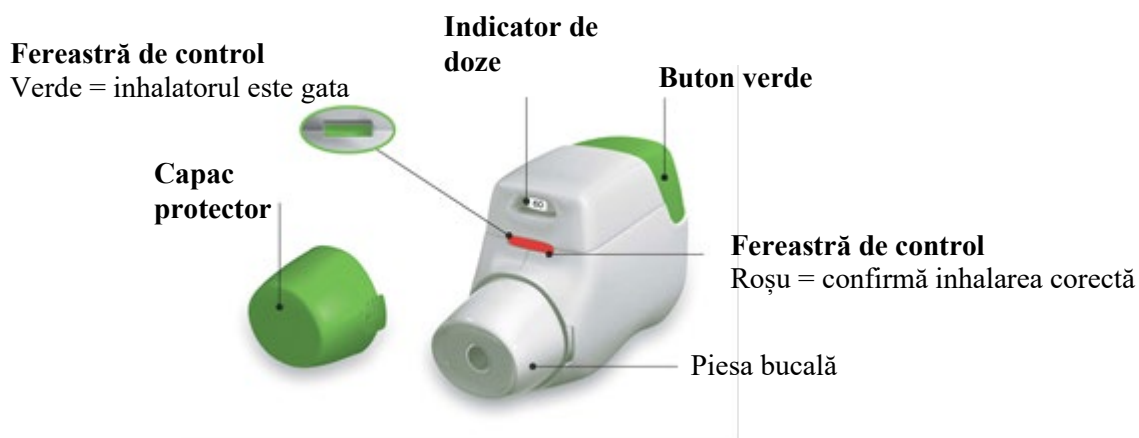


Figura A

Înainte de utilizare:

- Înainte de prima utilizare, rupeți punga sigilată și scoateți inhalatorul. Aruncați punga și desicantul.
- Nu apăsați butonul verde până când nu sunteți pregătit să vă administrați o doză.
- Scoateți capacul apăsând ușor pe săgețile marcate pe fiecare parte (Figura B).

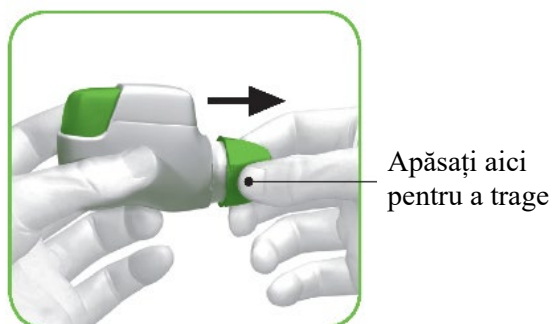


Figura B

PASUL 1: Pregătirea dozei

- 1.1 Verificați orificiul piesei bucale și asigurați-vă că nu este blocat de nimic (Figura C).
- 1.2. Verificați fereastra de control (trebuie să arate roșu, Figura C).

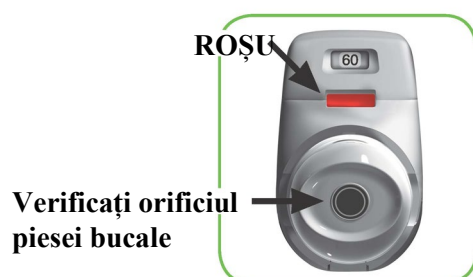


Figura C

- 1.3 Țineți inhalatorul orizontal, cu piesa bucală în fața dumneavoastră și butonul verde în sus (Figura D).



Figura D

- 1.4 Apăsați complet butonul verde în jos pentru a încărca doza (Figura E).

Atunci când apăsați complet butonul, fereastra de control își schimbă culoarea de la roșu la verde.

Asigurați-vă că butonul verde este în sus. **Nu înclinați.**

- 1.5 Eliberați butonul verde (Figura F).

Asigurați-vă că eliberați butonul, astfel încât inhalatorul să poată funcționa corect.

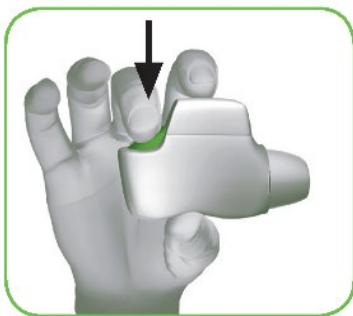


Figura E



Figura F

Opriți-vă și verificați:

1.6. Asigurați-vă că fereastra de control are acum culoarea verde (Figura G).

Medicamentul este gata de inhalat.

Treceți la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’.



Figura G

Ce să faceți dacă fereastra de control arată în continuare culoarea roșie după ce ați apăsat butonul (Figura H)



Figura H

Doza nu este pregătită. **Mergeți înapoi la ‘PASUL 1: pregătirea dozei’ și repetați pașii de la 1.1 la 1.6**

PASUL 2: Inhalarea medicamentului

Citiți în întregime instrucțiunile de la pașii 2.1 la 2.7 înainte de utilizare. Nu înclinați

2.1 Țineți inhalatorul la distanță de gură și efectuați un **expir profund**. Niciodată să nu expirați în inhalator (Figura I).



Figura I

2.2 Țineți capul drept și plasați piesa bucală în gură și strângeți bine buzele în jurul piesei bucale (Figura J).

În timpul inhalării, nu mențineți apăsat butonul verde.



Figura J

2.3 Inhalați **puternic și adânc** prin piesa bucală. Mențineți inspirul cât puteți de mult.

Un sunet “clic” vă va anunța că inhalați corect. Continuați să inspirați cât puteți de mult după ce auziți sunetul “clic”. Unii pacienți ar putea să nu audă “clic”. Utilizați fereastra de control pentru a vă asigura că ați inhalat corect.

2.4 Scoateți inhalatorul din gură.

2.5 Țineți-vă respirația cât se poate de mult.

2.6 Expirați lent în afara inhalatorului.

Unii pacienți pot avea o senzație de granule în gură sau pot simți un gust ușor dulce sau puțin amar. Nu luați o doză suplimentară dacă nu simțiți niciun gust la inhalare.

Opriți-vă și verificați:

2.7 Asigurați-vă că fereastra de control are acum culoarea roșie (Figura K). Aceasta înseamnă că ați inhalat corect medicamentul.



Figura K

Ce să faceți dacă fereastra de control arată în continuare culoarea verde după ce ați inhalat (Figura L).



Figura L

Aceasta înseamnă că nu ați inhalat corect medicamentul. **Mergeți înapoi la ‘PASUL 2: inhalarea medicamentului’ și repetați pașii de la 2.1 la 2.7.**

Dacă fereastra de control tot nu arată culoarea roșie, probabil că ați uitat să eliberați butonul verde înainte de inhalare sau nu ați inhalat corect. În acest caz, încercați din nou. Asigurați-vă că ați eliberat butonul verde, și ați expirat profund. Apoi inhalați puternic și adânc prin piesa bucală.

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă nu ați reușit să inhalați corect după mai multe încercări.

După fiecare utilizare, puneți la loc capacul protector apăsându-l pe piesa bucală (Figura M), pentru a preveni contaminarea inhalatorului cu praf și alte materiale. Trebuie să aruncați inhalatorul dacă pierdeți capacul protector.

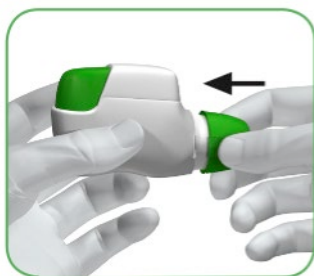


Figura M

Informații suplimentare

Ce trebuie să faceți dacă ați pregătit o doză în mod accidental?

Păstrați inhalatorul cu capacul protector până la momentul la care trebuie să inhalați medicamentul, apoi scoateți capacul și începeți cu Pasul 1.6.

Cum funcționează indicatorul de doze?

- Indicatorul de doze arată numărul total de doze rămase în inhalator (Figura N).
- La prima utilizare, fiecare inhalator conține cel puțin 60 de doze sau cel puțin 30 de doze, în funcție de ambalaj.
- De fiecare dată când încărcați o doză prin apăsarea butonului verde, indicatorul de doze se mișcă lent către următorul număr (50, 40, 30, 20, 10 sau 0).

Când este necesar să vă procurați un inhalator nou?

Trebuie să vă procurați un inhalator nou:

- Dacă inhalatorul dumneavoastră pare a fi deteriorat sau dacă ați pierdut capacul, sau
- Dacă o bandă cu dungi roșii apare în indicatorul de doze, ceea ce înseamnă că se apropie momentul ultimei doze (Figura N), sau
- Dacă inhalatorul dumneavoastră este gol (Figura O).

Indicatorul de doze se mișcă lent de la 60 la 0: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



Figura N

Cum știți că inhalatorul este gol?

Când ați ajuns la ultima doză, butonul verde nu va mai reveni la poziția maximă în sus, ci se va bloca la mijloc (Figura O). Chiar dacă butonul verde este blocat, puteți să vă utilizați ultima doză. După aceea, inhalatorul nu va mai putea fi folosit și va trebui să utilizați un nou inhalator.



Figura O

Cum trebuie curățat inhalatorul?

Nu utilizați NICIODATĂ apă pentru a curăța inhalatorul, deoarece poate afecta medicamentul.

Dacă doriți să curățați inhalatorul, ștergeți piesa bucală la exterior cu un șervețel uscat sau cu un prosop de hârtie.

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind raportul final al studiului PASS impus non-intervențional pentru medicamentul (medicamentele) menționat(e) mai sus, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Rezultatele studiului arată că aclidinium crește riscul pentru orice aritmie cardiacă și pentru fibrilație atrială, comparativ cu LABA și alte LAMA. În plus, rezultatele arată că aclidinium/formoterol FDC crește riscul pentru orice aritmie cardiacă și pentru fibrilație atrială, comparativ cu LABA și alte combinații LAMA/LABA. Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind raportul final al studiului PASS, PRAC a considerat că sunt justificate modificări ale informațiilor despre produs.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind rezultatele studiului PASS pentru medicamentul (medicamentele) menționat(e) mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru acest(e) medicamentul/medicamente este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.